

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A01N 47/00

A61K 7/40

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98126711.4

[43]公开日 2000 年 7 月 5 日

[11]公开号 CN 1258448A

[22]申请日 1998.12.30 [21]申请号 98126711.4

[71]申请人 天津爱华清新剂有限公司

地址 300000 天津市武清县河西务镇高河路 2 号

[72]发明人 捷诺夫斯基·亚诺斯内

塞盖莱斯·维拉摩斯

施彻尼·伊斯特瓦纳 托拉达伊·蒂包拉

拜侯·佐拉塔纳 摩拉纳·埃诺内

柴格莱迪·阿格内斯 措拉巴·台拉兹

佐拉塔伊·阿梯拉 米拉施纳·玛塔

瀚 林

[74]专利代理机构 中科专利商标代理有限公司

代理人 严 舫

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 外科手术前用和卫生用人手消毒剂及其制
法

[57]摘要

本发明是关于一种外科手术消毒剂和通常人手卫生消毒剂及其生产方法。该消毒剂含有消毒活性组分季铵盐、尿酸或尿酸盐,与液体基本物质和辅助物质一起结合使用。本发明的消毒制剂可用于外科手术前的消毒和普通人手卫生消毒,它们的优点是不会引起任何过敏反应。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1、一种外科手术前用和卫生用人手消毒剂，其特征在于其中含有：

- (A) 0.05-5.0 (重量) % 的活性组份季铵盐类，
- (B) 0.005-2.0 (重量) % 的活性组份尿酸或尿酸盐，
- (C) 基质或基剂，以及
- (D) 其它辅助物质或助剂；

其中 (C) 基质和 (D) 辅助物质的用量是去除 (A) 和 (B) 用量之外的其余百分比例含量。

2、如权利要求 1 所述的消毒剂，其特征在于其中 (A) 组份季铵盐的较佳用量为 0.2 — 1.0 (重量) %，(B) 组份尿酸或尿酸盐类的较佳用量为 0.01-1.0 (重量) %。

3、如权利要求 1 所述的消毒剂，其特征在于所说的 (A) 组份季铵盐是选自苄基-双 (2-羟乙基)-十二烷基氯化铵，或者烷基-二甲基苄基氯化铵，烷基二甲基 (乙基-苄基) 氯化铵，(甲基十二烷基苄基) 三甲基氯化铵，十二烷基-二甲基-氯化铵，氯化苄甲乙氧铵，烷基-三甲基-溴化铵，或者烷基-三甲基-氯化铵，或者它们的结合组合物。

4、如权利要求 1 所述的消毒剂，其特征在于其中所述的 (B) 组份尿酸盐类是选自尿酸钠、尿酸钾、尿酸铵、尿酸钙、尿酸氨基酸盐类和尿酸的胺盐类，或者它们的结合组合物。

5、如权利要求 1 所述的消毒剂，其特征在于其中基质或基剂是选用乙醇、异丙醇和水，或它们的混合物。

6、如权利要求 1 所述的消毒剂，其特征在于其中所说的 (D) 辅助物质选自三乙醇胺、山梨糖醇、丙二醇、nonoxynol 12 及香料或它们中的多种结合组合物。

7、如权利要求 1 所述的消毒剂，其特征在于手术前用最佳组成和比例的制剂为：

重量 %

0.35	苜基-双-(2-羟乙基)十二烷基氯化铵
0.02	尿酸
0.025	三乙醇胺
0.70	山梨醇
0.112	Nonoxynol 12*
72.92	含 96%乙醇的酒精
22.873	水
3.0	丙二醇
适量	香料。

8、一种外科手术用和卫生用人手消毒剂的制法，其特征在于如下步骤：

(1) 将尿酸或尿酸盐类溶解于 30-40 °C 的热水中形成溶液，必要时向其中加入三乙醇胺中和；

(2) 然后加入山梨醇使其稳定并冷却至室温；

(3) 再将其余各组份溶解在乙醇含量为 96 % 的酒精中形成溶液；

(4) 将上述两种溶液混合，制得消毒液产品。

9、一种权利要求 1 所述消毒剂在外科手术前人手消毒使用或一般卫生人手消毒使用或者其用途。

外科手术前用和卫生用人手消毒剂及其制法

本发明是关于外科手术前用和卫生用人手消毒剂（液）及其制法。

本发明的一些制剂能够有效地对人手皮肤表面进行灭菌消毒，例如用于医生进行外科手术前、在门诊保健中心和诊所进行检查时、进行小手术及一般护理情况下的人手消毒。在一般保健和医疗中心，人手的消毒是必需的，这可防止细菌扩散。在皮肤菌群中存在的微生物应当除去，因为这些微生物会通过医疗卫生有关的一些接触而扩散，而且某些微生物可能为病源菌，例如金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*），大肠杆菌（*Escherichia coli*），伤寒沙门菌（*Salmonella typhi*），绿脓假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*），普通变形杆菌（*Proteus Vulgaris*）等菌株的病源菌。它们的结合和数量是随遭受作用的各人而异。

在皮肤表面上和在浅层上皮细胞中存在一种短暂的微生物群系，而在皮肤深层，亦即在角质层中、在脂肪腺中、在汗腺中及毛发囊泡中，可以发现久存的微生物群系。在一般医疗卫生机构中，特别是在手术前人手消毒过程中，应当将暂时的和久存的细菌群系减少到最低限度。

最近可以买到许多药剂用作外科手术前医生手的消毒。

但是问题在于，这些消毒剂的常规使用，在许多情况下会导致严重的皮肤病。一些过敏的人的手表面会变得干燥和皲裂，甚至最后发生皮炎和湿疹。现在市场上可买到的大多数消毒剂都含有灭菌的季铵化合物并结合有不同的其它活性剂类。然而，这些消毒剂虽然有优良的抗菌作用，但却常能引发皮肤疾病。

现在美容化妆品研究已将注意力集中于尿酸及其衍生物类。尿酸可使干燥的和粗糙的皮肤变得光滑。尿酸及其盐类已成功地用于治愈某些皮肤病如慢性湿疹皮炎和脓疱病（Mecca, S.B. 著，Parfum

Cosmetics,1976(10),434-443)。在匈牙利的德布勒森 (Debrecen) 市的农业科学大学的兽医与生物系, 曾经进行了尿酸抑制细菌生长的评估试验。所得结论是, 尿酸有明显的抑制细菌的作用, 能够抵抗具有各种细胞壁结构的菌株。

本发明的目的在于发展一种消毒产品, 其中消毒的季铵盐类通过添加一些适当物质来增强, 而且在一种组合物中各组份的单独作用结合在一起产生了协同作用 (注: 大于各组分作用的加合), 该组合物能将临时性的和长期残留的微生物群系减少到最低限度。本发明的另一目的是, 使有过敏皮肤的人能够在保健和专业医疗活动过程中长期使用而无副作用。由本发明组合物制成的产品可满足上述需要。

本发明提供了一些由以下各活性成份组成的组合物用于消毒剂, 该组合物含有 0.05-5.0 (重量) %, 较佳为 0.2-1.0 (重量) % 的季铵盐, 可优选自苄基双 (2-羟乙基) -十二烷基-氯化铵, 或者烷基-二甲基-苄基氯化铵, 烷基二甲基- (乙基苄基) 氯化铵, (甲基十二烷基苄基) -三甲基氯化铵, 十二烷基-二甲基-氯化铵, 氯化苄甲乙氧铵, 烷基三甲基溴化铵, 或者烷基三甲基氯化铵, 或者上述这些化合物的结合组合物, 以及 0.005-2.0 (重量) %, 较佳为 0.01-1.0 (重量) % 的尿酸或尿酸盐类如尿酸钠, 尿酸钾, 尿酸钙, 尿酸铵, 尿酸氨基酸盐类和尿酸胺盐类或者它们的结合组合物。乙醇, 异丙醇和水用作基质或基剂 (base substances), 并添加辅助物质 (auxiliary substances) 如山梨糖醇, 丙二醇, nonoxtynol 12。

本发明提供了一种外科手术前用的和卫生用的人手消毒剂或消毒液。该消毒剂为一种组合物, 含有如下一些组份:

(A) 0.05-5.0 (重量) %, 较佳为 0.2-1.0 (重量) % 的活性组份季铵盐类, 可优选自苄基-双 (2-羟乙基) -十二烷基氯化铵, 或者烷基-二甲基-苄基氯化铵, 烷基-二甲基 (乙基-苄基) -氯化铵, (甲基-十二烷基-苄基) -三甲基氯化铵, 十二烷基-二甲基-氯化铵, 氯化苄甲乙氧铵, 烷基-三甲基-溴化铵, 或者烷基-三甲基-氯化铵, 或者它们的结合组合物;

(B) 0.005-2.0 (重量) %，较佳为 0.01-1.0 (重量) % 的活性组份尿酸或尿酸盐类如尿酸钠、尿酸钾、尿酸铵、尿酸钙、尿酸氨基酸盐类和尿酸的胺盐类，或者它们的结合组合物；

(C) 基质或基剂，可选用乙醇、异丙醇和水，或它们的混合物；以及

(D) 其它辅助物质或助剂是选自三乙醇胺、山梨糖醇、丙二醇、nonoxynol 12 及香料或它们中的多种结合组合物。

上述 (C) 和 (D) 组份的用量，为 (A) 和 (B) 活性组份以外的其余百分比例含量。

上述 nonoxynol 12 为乙氧基化烷基苯酚 (ethoxylated alkyl phenol) 的缩写，其分子式为 $C_9H_{19}C_6H_4(OCH_2CH_2)_nOH$ ， $n=12$ 。

本发明的各种消毒剂组合物，是按照不同用途将上述 (A)、(B)、(C) 及 (D) 各组份根据其用量范围从中各优选一种或多种组合配制一起使用。

本发明的消毒剂的制造方法是：将尿酸或尿酸盐类溶解于 30-40 °C 的热水中形成溶液，必要时向其中加入三乙醇胺中和；然后加入山梨醇使其稳定并冷却至室温；再将其余各组份溶解在乙醇含量为 96 % 的酒精中形成另一种溶液；最后将两种溶液一起混合，制成液体消毒剂产品。

试验和实验证明，上述两类活性组份如果经过适当选配并以适当比例和浓度使用，可以完全满足用作消毒剂的要求。同时能够适当地杀灭和减少暂存的和长期残留的微生物群系，但决不会发生过敏反应，因而可供皮肤过敏的病人使用。

实施例 1

外科手术前用的人手消毒剂

重量%

0.35	苜基-双-(2-羟乙基)十二烷基氯化铵
0.02	尿酸
0.025	三乙醇胺
0.70	山梨醇

0.112	Nonoxynol 12*
72.92	含 96%乙醇的酒精
22.873	水
3.0	丙二醇
适量	香料

* Nonoxynol 12: 乙氧基化烷基苯酚, $C_9H_{19}C_6H_4(OCH_2CH_2)_nOH$, $n=12$ 。

按照上述本发明消毒剂的制造方法, 将尿酸溶解在 30-40 °C 的热水中, 再用三乙醇胺中和, 然后用山梨糖醇稳定并冷却至室温, 最后将此溶液与溶解于乙醇中的其它组份一起混合。

实施例 2

卫生用人手消毒液

重量%

0.37	苄基-双-(2-羟乙基)十二烷基氯化铵
0.03	尿酸钠
0.07	山梨糖醇
62.5	乙醇含量为 96% 的酒精
10.0	异丙醇
3.0	丙二醇
23.40	水
适量	香料

按照本发明的制造方法, 将尿酸溶解在 30-40 °C 的热水中, 然后用山梨醇稳定并冷却至室温, 最后将该溶液与溶解于乙醇中的其它组份一起混合。

实施例 3

卫生用人手消毒液

重量%

0.2	苄基-双-(2-羟乙基)-乙基-十二烷基氯化铵
0.02	尿酸
0.025	三乙醇胺

0.70	山梨糖醇
72.92	乙醇含量 96%的酒精
1.5	丙二醇
24.635	水
适量	香料

该消毒液的制法与实施例 2 相同，只是配方不同。

实施例 4

卫生用人手消毒液

重量%

0.21	苜基-双-(2-羟乙基)-乙基-十二烷基氯化铵
0.02	尿酸钠
0.70	山梨糖醇
62.5	乙醇含量 96%的酒精
10.0	异丙醇
1.5	丙二醇
25.07	水
适量	香料

该消毒液的制法与实施例 2 相同，只是配方不同。

本发明一些消毒液用于灭菌消毒的效果观察

所测试过的外科手术手术前用人手消毒剂 and 卫生用人手消毒剂，分别命名为 Florinett D35 和 Florinett M2。灭菌消毒试验方法是参照 E.G.Beck 等人所著：Empfehlungen für die prüfung und Bewertung der Wirksamkeit Chemischer Desinfektionsverfahren Zbl. Bakt. Hyg. 1. Abt. Orig. B165, 335-380, 1977。

本发明的一些消毒剂曾在公共卫生机构的消毒实验室作了测试，测试结果详见下面各附表。

表 1 是本发明上述两种消毒剂分别在手术前使用和卫生用人手消毒情况下抑制细菌的效果。从表中的数据可看出，手术前用的消毒剂 Florinett D35，即使其稀释比例为 1:4096，即等于 0.024 % 的手术前消毒液，还能防止革兰阳性菌组中金黄色葡萄球菌的生长。其稀释比例为 1:1024，即

等于 0.097 % 的消毒液，仍足以防止革兰阴性大肠杆菌（属于普通变形杆菌的试验菌）的繁殖。其稀释比例为 1:512，即等于 0.195 % 的消毒液，仍能有效地防止革兰阴性绿脓假单胞菌的繁殖。而其稀释比例为 1:2048，即等于 0.048 % 的消毒液，仍能防止伤寒沙门杆菌的繁殖。

卫生用人手消毒剂 Florinett M2，其抑制病菌的试验数据指出，当该消毒剂的稀释比例为 1:1024，即等于 0.0976 % 的消毒液，仍能防止革兰阳性金黄色葡萄球菌和革兰阳性伤寒沙门杆菌的繁殖。其稀释比例为 1:512，即等于 0.195 % 的消毒液，仍能看到对革兰阴性大肠杆菌的繁殖起到防止作用，而其稀释比例为 1:256，即等于 0.39 % 的消毒液仍能防止普通变形杆菌的繁殖。最能抗耐消毒液的，是革兰阴性绿脓假单胞菌的试验菌，只有用稀释比例为 1:128，即等于 0.78 % 的消毒液，才能防止其繁殖。

表 1 Florinett D35 和 Florinett M2 消毒剂的抗菌作用观察

项目名称	试验的细菌名称	稀释编号															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
外科手术前人手 消毒剂 Florinett D35 (根据实施例 1)	金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	大肠杆菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	绿脓假单胞菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	伤寒沙门杆菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	普通变形杆菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
人手卫生消毒剂 Florinett M2 (根据对比例 1)	金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	大肠杆菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	绿脓假单胞菌	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	伤寒沙门杆菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	普通变形杆菌	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

起始浓度：浓缩产品 所使用的序号和符号：稀释比例

1=1:2	(50%)	6=1:64	(1.562%)	11=1:2048	(0.048%)
2=1:4	(25%)	7=1:128	(0.781%)	12=1:4096	(0.024%)
3=1:8	(12.5%)	8=1:256	(0.39%)	13=1:8192	(0.012%)
4=1:16	(6.25%)	9=1:512	(0.195%)	14=1:16384	(0.006%)
5=1:32	(3.125%)	10=1:1024	(0.097%)	16=1:65536	(0.0015%)

+ = 在传代培养基中能检测到细菌生长
- = 在传代培养基中未能检测到细菌生长

手术前用人手消毒剂 Florinett D35 和卫生用人手消毒剂 Florinett M2 的消毒灭菌效果详见表 2。

表 2 中列示了为达到抑制细菌的效果这两种消毒剂的必需浓度。试验方法是，用不同浓度的上述两种消毒剂实验，得到在 72 小时的温育后，能够足以防止细菌繁殖的浓度或稀释比例，作为抑制细菌有效标准。测试数据证明，在两种情况下，即作为手术前人手消毒剂和一般人手卫生消毒剂，用该表中最佳低剂量浓度的消毒剂，对细菌繁殖的防止效果是有效的。

表 2 消毒剂 Florinett D35 和 Florinett M2 的抑制细菌效果

所观察的细菌名称	Florinett D35 根据实施例 1 产品浓度(%)	Florinett M2		
		根据对比例 1		
		抑制细菌作用所需要的值		
		活性剂含量 (mg/ml)	产品浓度 (%)	活性剂含量 (mg/ml)
金黄色葡萄球菌	0.024	0.977	0.097	1.953
大肠杆菌	0.097	3.906	0.195	3.906
绿脓假单胞菌	0.195	7.512	0.781	15.625
伤寒沙门杆菌	0.048	1.953	0.097	1.953
普通变形杆菌	0.097	3.906	0.390	7.812

表 3 是两种消毒剂 Florinett D35 和 Florinett M2 杀菌效果与所需时间的关系。消毒试验方法是参照上述 E.G.Beck 等人著述。按照对试验方法的规定，采用一种含有 0.1 % 血清白蛋白的物质。试验结果列于表 3 中。

表 3 本发明的人手消毒剂的灭菌效果检验

人手消毒剂名称	被检测的细菌名称	对杀菌效果所需要的时间(分钟)	
		无保护材料	存在保护材料
Florinett D35 (根据实施例 1)	金黄色葡萄球菌	0.5	0.8
	大肠杆菌	0.5	0.5
	绿脓假单胞菌	0.5	0.5
	伤寒沙门杆菌	0.5	0.5
	普通变形杆菌	0.5	0.5
Florinett M2 (根据对比例 1)	金黄色葡萄球菌	0.5	0.5
	大肠杆菌	0.5	0.5
	绿脓假单胞菌	0.5	0.5
	伤寒沙门杆菌	0.5	0.5
	普通变形杆菌	0.5	0.5

表 4 中列示出了一般人手卫生消毒剂灭细菌的检测结果。从表 4 可看出本发明消毒剂 Florinett M2 (对比例 1) 与异丙醇对照二者之间的差异。

表 4 卫生用人手消毒剂的细菌学检测

人手消毒剂名称	使用的浓度 (%)	暴露时间 秒	被检测的 手的数目	再培养大肠杆菌需氧平皿计数/手						
				0	1-10	11-50	51-100	101-200	201	
Florinett M2 (对比例 1)	CC	30	60	52	8	0	0	0	0	
异丙醇对照	60	30	60	37	11	9	2	1	0	

注: 再培养的大肠杆菌需氧平皿计数 (aerobic plate counts) 是指 0.1ml 肉汤展布在固体培养基的表面上。用含有 $10^8 - 10^9$ / ml 需氧平皿计数形成单位的大肠杆菌培养液感染这些人手。

表 5 是对手术前人手消毒剂 Florinett D35 的效果检测数据。是使用适

用于卫生分支机构的标准 Standard MSZ 0361 / 1-79 中所述的方法, 作了就地测试。根据这种方法, 能够测得在消毒之前和之后人手上的细菌数量。对照试验是用 60 % 体积的异丙醇。用 Wilcoxon 试验的数学统计方法对检测作了评估。该方法的主要特点是, 病菌数量数据在消毒前后通过计算改变为换算系数 (RF) 值。

根据有关于手术前人手消毒试验结果的换算系数与用 60 % 异丙醇试验结果的换算系数之间的差异, 对这些物质作了分级排列。借助于 Wilcoxon 试验所提供的列表, 我们已得出结论: 所试验过的本发明消毒剂产品大大地优越于对照样品。

表 5 手术前人手消毒剂 Florinett D35 的效果检验

被检验 的人	细菌数目减少	换算系数	60(体积)%的异丙醇 (对照)			WILCOXON- 试验	
	(%)	(RF)	细菌数目减少 (%)	换算系数 (RF)	差异	值	
1	99.95	3.30	98.76	1.91	+1.39	7	
2	100.00	5.25	99.03	2.01	+3.24	15	
3	99.97	3.52	98.95	1.98	+1.54	9	
4	99.75	2.61	97.95	1.73	+0.88	4	
5	99.84	2.80	99.05	2.03	+0.77	3	
6	100.00	4.89	98.55	1.83	+3.06	14	
7	99.90	3.01	98.30	1.78	+1.23	6	
8	99.87	2.88	98.90	1.96	+0.92	5	
9	99.95	3.31	97.91	1.70	+1.61	10	
10	100.00	4.85	99.50	2.30	+2.54	11	
11	99.85	2.83	99.73	2.56	+0.26	1	
12	99.95	3.31	98.50	1.83	+1.48	8	
13	99.85	2.83	99.15	2.07	+0.76	2	
14	100.00	4.76	98.10	2.05	+2.71	12	
15	100.00	4.81	98.35	1.78	+3.03	13	
Average	99.92	3.66	98.78	1.97			

此外，还对定期使用本发明产品的 38 人进行过敏试验。在两个月内这些人定期使用本产品，此后评估试验情况。甚至对其它消毒洗涤剂有过敏性的人对本发明产品也没有出现皮肤干燥、过敏反应、皮炎或湿疹等症状。

综上所述，我们可以得出结论：将某些活性剂结合使用的本发明产品，具有优良的消毒效果。这些产品不仅具有足够强的抑制细菌的作用，而且能够保护使用者的皮肤并且不引起过敏反应。